



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Nephroblastome : Praktisch immer in Studien!

Bode, Peter K ; Moch, Holger

Abstract: Nephroblastomas are the most commonly occurring renal neoplasms in childhood and are treated almost exclusively in clinical trials. An important factor for further therapeutic management is the pathological evaluation of the nephrectomy specimen. Tumor stage and risk group classification are the most crucial parameters. An independent assessment of the tumor by a reference pathology center is an essential standard procedure. Although many molecular genetic discoveries have been made in nephroblastomas over recent years, molecular parameters do not (yet) play a role in treatment stratification.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0148-x>

Other titles: Nephroblastomas : Almost exclusively in clinical trials!

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-124024>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Bode, Peter K; Moch, Holger (2016). Nephroblastome : Praktisch immer in Studien! Der Pathologe, 37(2):166-171.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0148-x>



Nephroblastome

Praktisch immer in Studien!

Hintergrund

Das Nephroblastom (Synonym Wilms-Tumor) nimmt innerhalb der WHO-Klassifikation der renalen Neoplasien eine gewisse Sonderstellung ein, da es sich in mehrerlei Hinsicht von den anderen Entitäten unterscheidet:

- Nephroblastome treten fast ausschließlich im Kindesalter auf.
- Nephroblastome besitzen eine eigene Tumorstadiumklassifikation, das TNM-System spielt keine Rolle.
- Die Patienten werden praktisch immer in Studien behandelt, sodass die Aufgaben der Pathologie auch im Studienprotokoll explizit definiert sind.
- Eine referenzpathologische Zweitbeurteilung ist Standard.

Der vorliegende Artikel fasst die wichtigen Fakten zum Nephroblastom zusammen und soll einen Überblick insbesondere über die Rolle der Pathologie beim Management dieser Tumorerkrankung verschaffen.

Definition, Klinik und Behandlungsprinzipien

Das Nephroblastom gehört zur Klasse der malignen embryonalen Tumoren (Blas-tome), die vorwiegend im Kindesalter auftreten. Es leitet sich von nephrogenen Resten ab und imitiert histomorphologisch die Nierenentwicklung unter Ausbildung epithelialer, stromaler und blastemreicher Anteile (charakteristisches triphasisches Muster, [Abb. 1a](#)). Das Nephroblastom ist mit einem Anteil von > 80 % aller renalen Neoplasien der

häufigste Nierentumor im Kindesalter ([Tab. 1](#); [\[1\]](#)).

Etwa eines von 8000 Kindern erkrankt an einem Nephroblastom [\[6\]](#). Mädchen und Jungen sind gleichermaßen betroffen. Im Durchschnitt sind die Patienten bei Diagnosestellung etwa 2 bis 3 Jahre alt. Nur ungefähr 2 % der Nephroblastome treten jenseits des 10. Lebensalters auf. Innerhalb der ersten 6 Lebensmonate ist dieser Tumor höchst selten [\[5, 8\]](#). Obwohl Nephroblastome in der Regel sporadisch auftreten, sind Assoziationen mit verschiedenen familiären Syndromen bekannt (s. unten, Abschn. „Molekulargenetik“).

Klinisch fallen die betroffenen Kinder häufig durch einen tastbaren Tumor im Abdomen auf. In der Bildgebung imponiert das Nephroblastom als scharf abgrenzbare solide und heterogene Raumforderung, die Nierenparenchym und -becken verdrängt. Der Tumor metastasiert typischerweise in regionäre Lymphknoten, Leber und Lunge [\[2\]](#). Bei Metastasen in anderen Organen sollten differenzialdiagnostisch andere Tumorentitäten in Betracht gezogen werden.

Im deutschsprachigen Raum werden Nephroblastome fast ausschließlich in Studien gemäß Protokoll der Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique (SIOP) behandelt. Darin ist eine bi-optische Abklärung vor präoperativer Chemotherapie nicht zwingend vorgesehen. Trotzdem kann die Diagnosesicherung mithilfe einer Biopsie sinnvoll sein, damit Patienten mit anderen renalen Raumforderungen einer adäquaten Therapie zugeführt werden, die sich teilweise deutlich vom Nephroblastomprotokoll unterscheidet. Die meisten Nephroblastome zeigen ein gutes Ansprechen auf

die Chemotherapie, was sich positiv auf Tumorgröße und -stadium auswirkt.

Rolle der Pathologie im therapeutischen Management

Nach Abschluss der präoperativen Chemotherapie erfolgt die Resektion des Primärtumors, dessen pathologische Untersuchung direkten Einfluss auf das weitere Procedere hat. Je nach postoperativem Tumorstadium und Risikogruppenzuordnung schließen sich weitere Therapien unterschiedlicher Intensität und Modalität (Chemo- und/oder Radiotherapie) an oder nicht [\[17\]](#).

Die Kriterien für die Tumorstadieneinteilung beim Nephroblastom unterscheiden sich grundlegend von der TNM-Klassifikation der Nierenzellkarzinome, was beim Zuschnitt beachtet werden muss (insbesondere die Berücksichtigung der Hilusregion und aller fraglicher Resektatränder siehe auch

Tab. 1 Häufigkeitsverteilung der Nierentumoren im Kindesalter [\[1\]](#)

Neoplasie	Häufigkeit (%)
Nephroblastom (nicht anaplastisch)	75–80
Nephroblastom (anaplastisch)	5–8
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	4
Klarzellsarkom der Niere	3–4
Rhabdoidtumor	2
Nierenzellkarzinom (inklusive Translokationskarzinome)	3–4
Andere, z. B. Neuroblastom, Ewing-Sarkom, Synovialsarkom, Angiomyolipom, Lymphom	1–2

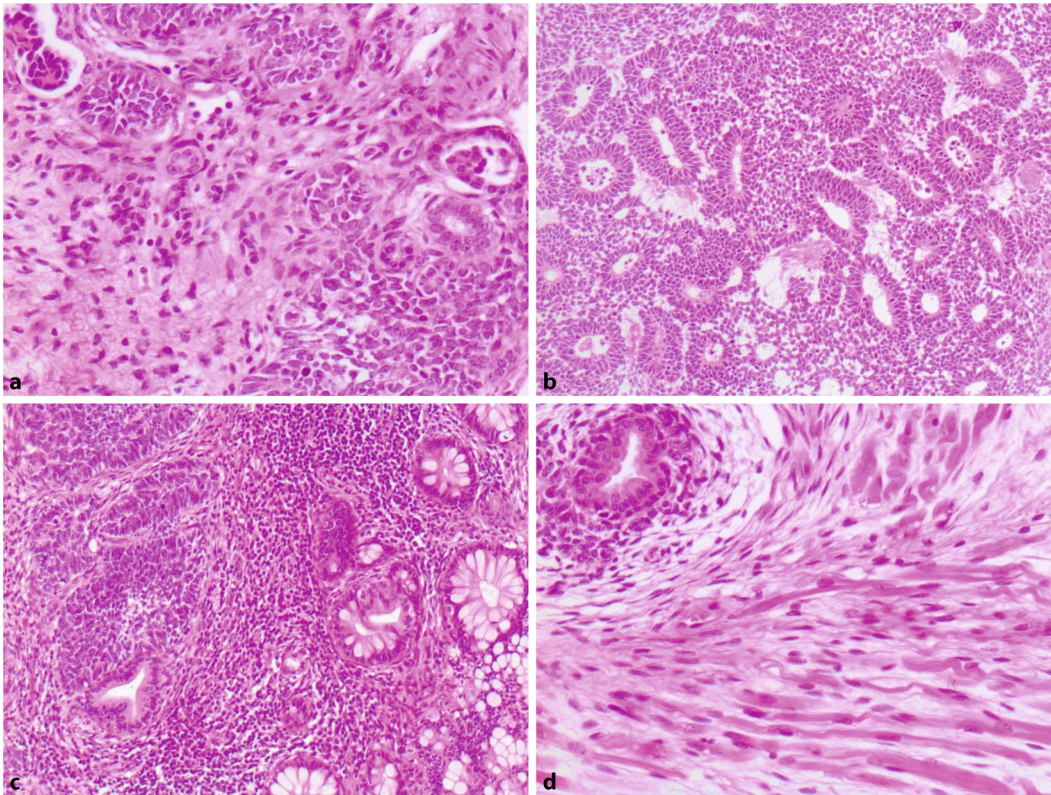


Abb. 1 ◀ **a** Typisches triphasisches Muster mit tubulären und glomeruloiden Strukturen mit Blastemkomponente in spindelzelligem Stroma. **b** Epitheliale Differenzierung mit Ausbildung primitiver, teilweise rosettenartiger Tubuli. **c** Heterologe Differenzierung mit muzinösem Epithel. **d** Stromakomponente mit heterologer rhabdomyogener Differenzierung

Tab. 2 Stadieneinteilung nach der Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP)	
Stadium nach SIOP	Kriterien
I	Der Tumor ist auf die Niere beschränkt und vollständig reseziert <ul style="list-style-type: none"> – Die Nierenkapsel darf infiltriert sein ohne extrakapsuläre Ausbreitung des Tumors – Der Tumor darf sich in das Nierenbecken vorwölben, wobei die Ureterwand nicht infiltriert sein darf – Die Nierengefäße des Nierensinus sind tumorfrei. Intrarenale Gefäßinvasionen sind erlaubt – Nachweis von nekrotischem Tumorgewebe im Nierensinus oder extrarenalem Gewebe ist mit einem Stadium I vereinbar
II	Vitaler Tumor infiltriert extrarenales Gewebe, Nachbarorgane, den Nierensinus oder extrarenale Gefäße (inklusive V. cava), wurde jedoch komplett reseziert
III	Resttumorgewebe im Abdomen, wobei eines der folgenden Kriterien für ein Stadium III qualifiziert: <ul style="list-style-type: none"> – Positiver Resektionsrand (unabhängig, ob vitales oder vollständig regressiv verändertes Tumorgewebe) – Nachweis von Lymphknotenmetastasen (auch vollständig regressiv veränderte Metastasen ohne vitale Tumorzellen) – Prä- oder intraoperative Tumorruptur – Peritoneale Tumordinfiltrate – Der Tumor wurde in Teilstücken reseziert
IV	Hämatogene Metastasen oder Lymphknotenmetastasen außerhalb der abdominopelvinen Region
V	Bilaterale Tumoren bei Diagnosestellung, wobei pro Seite ein separates Lokstadium angegeben werden sollte

■ **Infobox 2**). Die Stadieneinteilung nach SIOP ist in ■ **Tab. 2** zusammengefasst.

Die Einteilung des Nephroblastoms in eine *Risikogruppe* (niedrig, intermediär, hoch) ist der zweite Parameter, der aus der pathologischen Untersuchung hervorgehen muss (■ **Tab. 3**). Hierfür ist einerseits der Prozentsatz der regressiven Anteile als histomorphologisches Korrelat des Therapieansprechens wichtig. Andererseits ist der histologische Subtyp inklusive dem Fehlen oder Vorhandensein von Anaplasiezeichen entscheidend. Für eine aussagekräftige Diagnostik sollte eine komplette repräsentative Scheibe des Tumors im größten Durchmesser eingebettet und kartographiert werden (■ **Abb. 2**, siehe auch ■ **Infobox 2**).

Makroskopisch imponieren Nephroblastome in der Regel als solitäre, durch eine Pseudokapsel scharf begrenzte Raumforderungen. Multifokale Tumoren kommen viel seltener vor. Primär resezierte Nephroblastome erscheinen grau bis beige und besitzen eine weiche Konsistenz (■ **Abb. 3a**). Bei vortherapierten Tumoren ist die Schnittfläche jedoch in der Regel bunt mit nekrotischen, eingebluteten und teilweise auch

(pseudo-)zystischen Arealen (■ **Abb. 2a und 3b**). Histologisch präsentieren sich die typischen Veränderungen nach Chemotherapie als mehr oder weniger zellreiches Narbengewebe, dichte Schaumzellaggregate, Blutungsresiduen in Form von Siderophagen oder als frische Nekrosen mit schemenhaft erkennbarem Tumorgewebe. Beim *regressiven Typ* des Nephroblastoms sollten die eben beschriebenen Areale mehr als zwei Drittel ausmachen. Das übrige vitale Tumorgewebe kann alle anderen Komponenten enthalten. *Komplett nekrotische Nephroblastome* haben eine exzellente Prognose und bedürfen keiner weiteren Behandlung. Für diese Diagnose ist allerdings ein extensives Sampling erforderlich [4].

Histologischer Subtyp

Abgesehen vom Ausmaß der Regression beruht die Risikogruppeneinteilung auch auf dem histologischen Subtyp, wobei die namensgebende Komponente (epithelialer Typ, Stromatyp, blastemreicher Typ) mit mehr als zwei Dritteln Anteil morphologisch dominierend sein muss. Der *epitheliale Typ* zeigt überwiegend tubuläre bis glomeruloide Strukturen (■ **Abb. 1a**). Auch primitive Rosetten können vorkommen (■ **Abb. 1b**). Teilweise ist eine heterologe Differenzierung in schleimbildendes oder squamöses Epithel zu beobachten (■ **Abb. 1c**). Im *Stromatyp* dominieren fibroblastenreiche oder glattmuskuläre Anteile, wobei die heterologe Differenzierung eine große Bandbreite aufweisen kann. So kann Fett-, Knorpel-, Knochen- und auch neuronales Gewebe vorkommen. Sehr typisch und häufig ist eine rhabdomyogene Komponente – insbesondere nach Chemotherapie (■ **Abb. 1d**). Der *blastemreiche Typ* ist charakterisiert durch eine solide oder trabekuläre Histoarchitektur (■ **Abb. 4a, b**). Die Zellen weisen eine klein-, blau- und rundzellige Morphologie auf. Zytoplasma ist praktisch nicht erkennbar. Das Chromatin ist leicht gekörnt, kleine Chromozentren können sichtbar sein. Die mitotische Aktivität ist hoch. Beim blastemreichen Typ kann eine Risikogruppeneinteilung nur dann erfolgen, wenn bekannt ist, ob eine präoperative Chemotherapie erfolgt

ist oder nicht. Primär resezierte blastemreiche Nephroblastome werden der intermediären Risikogruppe zugeordnet, wohingegen vorbehandelte blastemreiche Nephroblastome als Tumoren der Hochrisikogruppe weiter behandelt werden.

Ungefähr 5–8 % der Nephroblastome weisen *Anaplasiezeichen* auf. Sie kommen im Vergleich zu Nephroblastomen ohne Anaplasie kaum während der ersten 2 Lebensjahre vor, sondern betreffen typischerweise ältere Kinder (Durchschnittsalter 5 Jahre). Folgende Kriterien müssen für eine Anaplasie erfüllt sein:

- anaplastische Kerne müssen mindestens 3-mal so groß sein wie die übrigen Kerne des Tumorgewebes,
- die Kerne müssen hyperchromatisch sein (■ **Abb. 4c**),
- atypische tri- oder multipolare Mitosefiguren müssen vorliegen (■ **Abb. 4d**).

Anaplasiezeichen können in allen Tumorkomponenten vorkommen, sind aber in der Blastemkomponente am häufigsten. Für die Risikogruppeneinteilung ist die Verteilung der anaplastischen Zellen im Tumor entscheidend, da nur Nephroblastome mit diffuser Anaplasie aufgrund der schlechten Prognose der Hochrisikogruppe zugeteilt werden, während Nephroblastome mit fokaler Anaplasie als Tumoren der intermediären Risikogruppe eingeteilt werden [9]. Die Kriterien für eine diffuse Anaplasie sind streng definiert (■ **Infobox 1**), von denen mindestens eines erfüllt sein muss.

Molekulargenetik

Etwa 10 % aller Nephroblastome entstehen im Rahmen von Syndromen mit definierter genetischer Aberration [7, 11, 12, 14, 15]. Das Tumorsuppressor-Gen *WT1* (lokalisiert auf Chromosom 11p13) spielt eine wichtige Rolle während der renalen und gonadalen Entwicklung und in der Pathogenese zweier Syndrome: Deletionen der gesamten 11p13-Region liegen dem WAGR-Syndrom (Wilms-Tumor/Aniridie/urogenitale Fehlbildungen und mentale Retardierung) zugrunde und gehen mit einem Risiko von

Pathologie 2016 · 37:166–171
DOI 10.1007/s00292-016-0148-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

P. K. Bode · H. Moch

Nephroblastome. Praktisch immer in Studien!

Zusammenfassung

Nephroblastome stellen die häufigsten renalen Neoplasien im Kindesalter dar. Sie werden praktisch immer in Studien behandelt, wobei der pathologischen Beurteilung des Tumorpräparats eine wichtige Bedeutung hinsichtlich der Weichenstellung für das weitere therapeutische Management beigemessen wird. Entscheidend hierbei sind das Tumorstadium und die Risikogruppeneinteilung. Eine referenzpathologische Zweitbeurteilung ist standardmäßig erforderlich. Auch wenn in den letzten Jahren wichtige Entdeckungen im Bereich der Molekulargenetik von Nephroblastomen gemacht wurden, spielen molekulopathologische Parameter als Therapiestratifizierung (noch) keine Rolle.

Schlüsselwörter

Nephroblastom · Wilms-Tumor · SIOP · Krebs · Kindesalter

Nephroblastomas. Almost exclusively in clinical trials!

Abstract

Nephroblastomas are the most commonly occurring renal neoplasms in childhood and are treated almost exclusively in clinical trials. An important factor for further therapeutic management is the pathological evaluation of the nephrectomy specimen. Tumor stage and risk group classification are the most crucial parameters. An independent assessment of the tumor by a reference pathology center is an essential standard procedure. Although many molecular genetic discoveries have been made in nephroblastomas over recent years, molecular parameters do not (yet) play a role in treatment stratification.

Keywords

Nephroblastoma · Wilms tumor · International Society of Paediatric Oncology · Cancer · Childhood

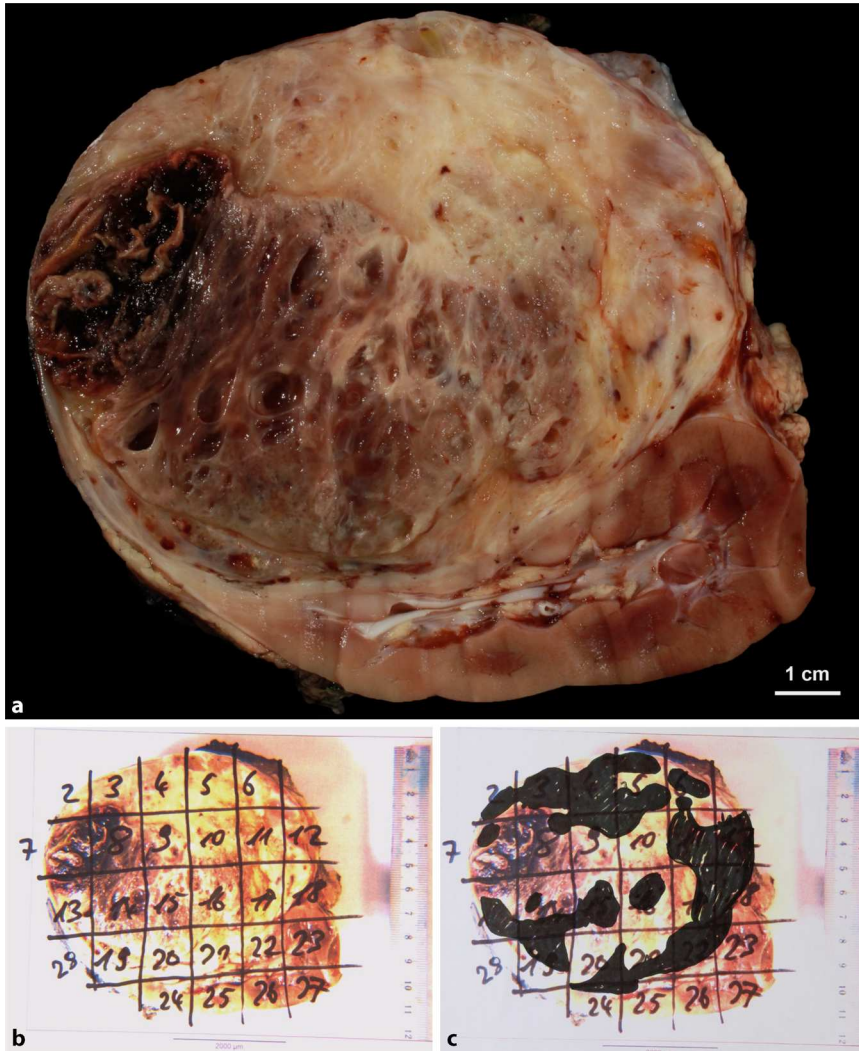


Abb. 2 ▲ **a** Nephroblastom mit regressiven Veränderungen (Einblutungen, Nekrosen, Narben) nach präoperativer Chemotherapie. **b** Repräsentative Aufarbeitung einer kompletten Tumorscheibe mit Kartographierung. **c** Abschätzung der regressiven Anteile und der vitalen Tumorkomponente (schwarz markiert) nach histologischer Aufarbeitung in Korrelation mit der kartographierten Tumorscheibe

30 % einher, ein Nephroblastom zu entwickeln. Beim Denys-Drash-Syndrom (Trias aus Intersexualität, Mesangiosklerose und Nephroblastom) hingegen liegt das Risiko bei 90 %. Ursächlich ist in diesem Fall eine Keimbahnpunktmutation im *WT1*-Gen. In sporadischen Nephroblastomen findet man nur in etwa 20 % der Fälle eine *WT1*-Mutation, die im Gegensatz zu *WT1*-Wildtyp-Tumoren interessanterweise häufig noch zusätzlich eine β -Catenin-Mutation aufweisen.

Beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom kommt es durch fehlreguliertes genomisches Imprinting von Genen der 11p15-Region (insbesondere von Insulin Growth Factor [IGF]-2) zur ty-

pischen Konstellation von Hemihypertrophie, Makroglossie, Viszeromegalie mit Bauchwandfehlbildungen, postnataler Hypoglykämie und erhöhtem Risiko für Nephroblastome, Hepatoblastome sowie Neuroblastome in den ersten 8 Lebensjahren.

Ein Verlust der Heterozygotie („loss of heterozygosity“, LOH) von Chromosom 1p und 16q [10] und der Zugewinn von Chromosom 1q [16] wurden jeweils in der Literatur mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht, wobei diese Daten momentan (noch) keinen Einfluss auf die Therapiestratifizierung haben. Mutationen im SIX 1/2 Pathway und DROSHA/DGCR8-miRNA-Mikro-

Tab. 3 Revidierte Working Classification of Nephroblastoma der Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP)

Vorbehandelte Fälle	
I.	Tumoren der niedrigen Risikogruppe
	– Zystisches partiell differenziertes Nephroblastom
	– Vollständig nekrotisches Nephroblastom
II.	Tumoren der intermediären Risikogruppe
	– Nephroblastom, epithelialer Typ
	– Nephroblastom, Stromatyp
	– Nephroblastom, gemischter Typ
	– Nephroblastom, regressiver Typ
	– Nephroblastom mit fokaler Anaplasie
III.	Tumoren der Hochrisikogruppe
	– Nephroblastom, blastemreicher Typ
	– Nephroblastom mit diffuser Anaplasie
Primär resezierte Fälle	
I.	Tumoren der niedrigen Risikogruppe
	– Zystisches partiell differenziertes Nephroblastom
II.	Tumoren der intermediären Risikogruppe
	– Alle nicht anaplastischen Nephroblastome (inkl. blastemreicher Typ)
	– Nephroblastom mit fokaler Anaplasie
III.	Tumoren der Hochrisikogruppe
	– Nephroblastom mit diffuser Anaplasie

prozessorkomplex wurden in blastemreichen Nephroblastomen der Hochrisikogruppe beschrieben [18]. Anaplastische Nephroblastome sind eng mit Mutationen im *TP53*-Gen gekoppelt, während Nephroblastome mit günstigem Verlauf keine *TP53*-Mutationen aufweisen [3]. Möglicherweise wird in Zukunft der *TP53*-Mutationsstatus in anaplastischen Nephroblastomen zu einer besseren Risiko- und Therapiestratifizierung führen, da die chemotherapieinduzierte Tumorapoptose eng mit einem funktionalen p53-Protein verbunden ist, was auch die Chemoresistenz von *TP53*-mutierten anaplastischen Nephroblastomen erklärt [13].

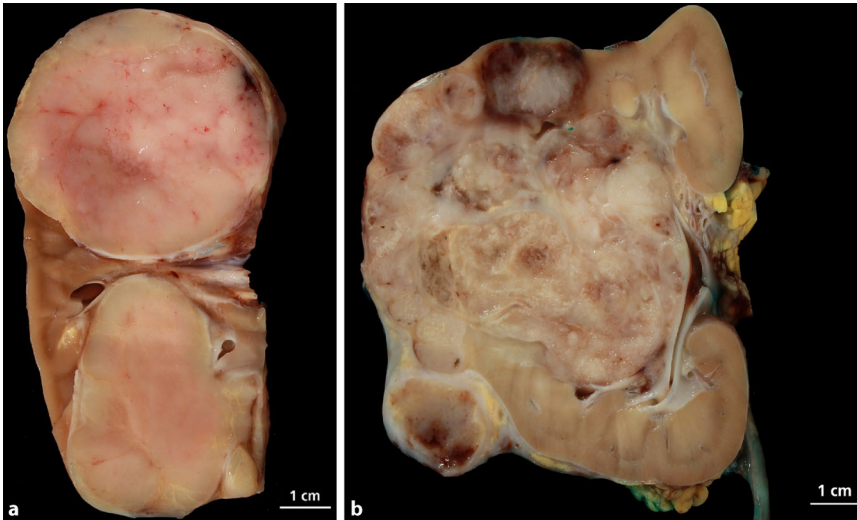


Abb. 3 ▲ **a** Primär reseziertes, bifokales Nephroblastom mit homogener beigefarbener Schnittfläche. **b** Vortherapiertes Nephroblastom mit kleinherdigen Einblutungen und xanthomatösen Veränderungen. Beachte die extrarenale Ausbreitung (mindestens Stadium II)

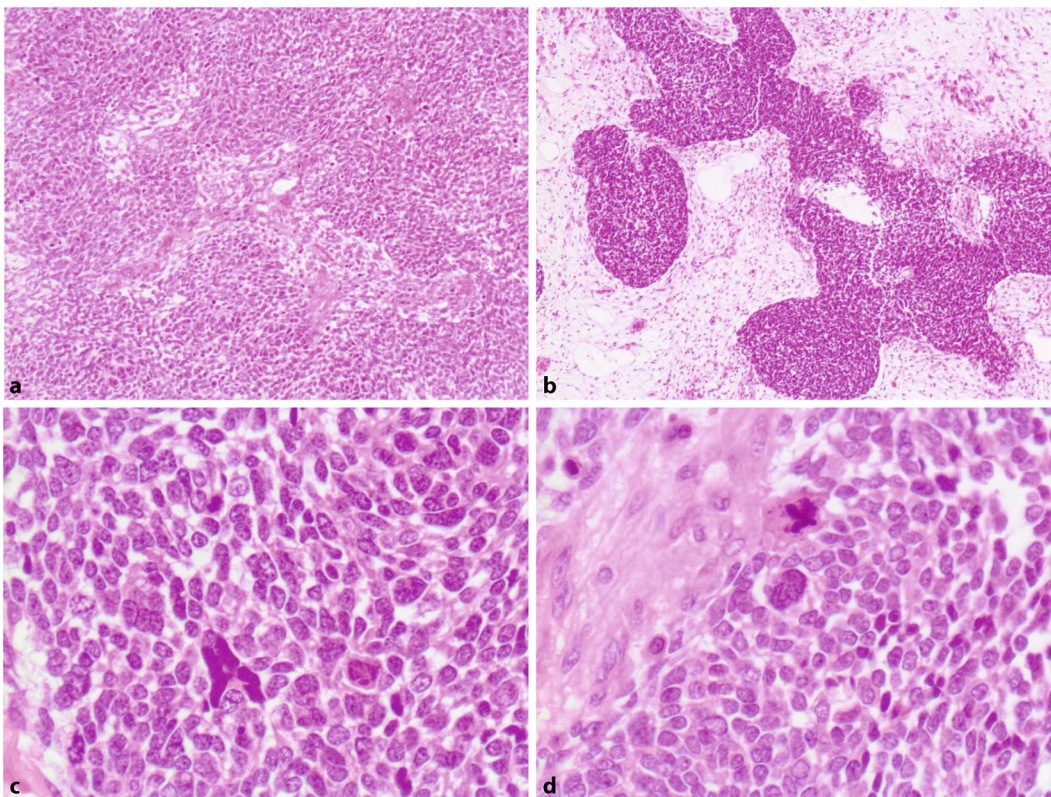


Abb. 4 ◀ **a** Blastemkomponente mit solidem Wachstumsmuster. **b** Blastemkomponente mit trabekulärem Wachstumsmuster und fibromyxoidem Stroma. **c** Anaplasiezeichen: Mehr als 3-mal so große Tumorzelle mit hyperchromatischem Kern und bizarrer Kontur. **d** Anaplasiezeichen: Atypische multipolare Mitose in Blastemkomponente

Infobox 1 Kriterien für diffuse Anaplasie

- Anaplastische Zellen in verschiedenen Herden des Tumors (auf verschiedenen Schnittpräparaten)
- Anaplastische Zellen außerhalb der Tumorkapsel
- Anaplastische Zellen in Gefäßen, im Nierensinus oder in Metastasen
- Anaplastische Zellaggregate, die nicht scharf vom nicht anaplastischen Tumor abgrenzbar sind
- Anaplastische Zellen in einem einzelnen Herd, wobei das übrige Tumorgewebe stärker ausgeprägte Atypien aufweist, die aber die Anaplasiekriterien noch nicht erfüllen (sogenannter „nuclear unrest“)
- Anaplastische Zellen in einer Tumorbiopsie

Infobox 2 Checkliste für die Handhabung und Beurteilung von Nephrektomiepräparaten bei Nephroblastomen

1. Vorbereitung des frisch eingesandten Präparats für die weitere Aufarbeitung, insbesondere Überprüfung der Intaktheit (Kapselrupturen?), Markierung der kritischen Resektionsränder, Identifikation der Nierenvene, -arterie sowie des Ureters mit Absetzungsrandern, Asservierung hilärer Lymphknoten
2. Sagittalschnitt und Beurteilung der extrarenalen Ausbreitung, insbesondere im Bereich der Hilusregion
3. Tumorbanking mit Asservierung von Frischgewebe
4. Fixation des Präparats in 4%igem Formalin für 24 h
5. Fotodokumentation und Zuschnitt einer kompletten Tumorscheibe mit Kartographierung
6. Obligate Parameter im pathologischen Bericht: Tumorstadium nach SIOP und die Risikogruppenzuordnung (■ Tab. 2 und 3)
7. Versand eines HE-gefärbten Schnittsatzes der fotodokumentierten und kartographierten Tumorscheibe zur referenzpathologischen Beurteilung an das Kindertumorregister Kiel

Fazit für die Praxis

- Nephroblastome sind die häufigsten Nierentumoren im Kindesalter.
- Sie werden in der Regel in Studien behandelt.
- Die pathologische Beurteilung des Tumorpräparats hat unmittelbaren Einfluss auf das weitere therapeutische Management.
- Tumorstadium und Risikogruppen-einteilung sind die entscheidenden Parameter.
- Die referenzpathologische Zweitbeurteilung ist Standard.

Korrespondenzadresse

Dr. P. K. Bode

Institut für Klinische Pathologie,
UniversitätsSpital Zürich
Schmelzbergstr.12, 8091 Zürich, Schweiz
PeterKarl.Bode@usz.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P.K. Bode und H. Moch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. IARC (2016) WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, Lyon
2. Argani PJB (2015) Renal neoplasms of childhood. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
3. Bardeesy N, Falkoff D, Petruzzi MJ, Nowak N, Zabel B, Adam M, Aguiar MC, Grundy P, Shows T, Pelletier J (1994) Anaplastic Wilms' tumour, a subtype displaying poor prognosis, harbours p53 gene mutations. *Nat Genet* 7:91–97
4. Boccon-Gibod L, Rey A, Sandstedt B, Delemarre J, Harms D, Vujanic G, De Kraker J, Weirich A, Tournade MF (2000) Complete necrosis induced by preoperative chemotherapy in Wilms tumor as an indicator of low risk: report of the international society of paediatric oncology (SIOP) nephroblastoma trial and study 9. *Med Pediatr Oncol* 34:183–190
5. Breslow N, Beckwith JB, Ciol M, Sharples K (1988) Age distribution of Wilms' tumor: report from the national Wilms' tumor study. *Cancer Res* 48:1653–1657
6. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM (1993) Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 21:172–181
7. Choufani S, Shuman C, Weksberg R (2013) Molecular findings in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 163C:131–140

8. Davidoff AM (2012) Wilms tumor. *Adv Pediatr* 59:247–267
9. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, Breslow NE, Kalapurakal JA, Ritchey ML, Grundy PE, Malogolowkin M, Beckwith JB, Shamberger RC, Haase GM, Coppes MJ, Coccia P, Kletzel M, Weetman RM, Donaldson M, Macklis RM, Green DM (2006) Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 24:2352–2358
10. Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E, Beckwith JB, Ritchey ML, Shamberger RC, Haase GM, D'Angio GJ, Donaldson M, Coppes MJ, Malogolowkin M, Shearer P, Thomas PR, Macklis R, Tomlinson G, Huff V, Green DM, National Wilms Tumor Study G (2005) Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 23:7312–7321
11. Huff V (2011) Wilms' tumours: about tumour suppressor genes, an oncogene and a chameleon gene. *Nat Rev Cancer* 11:111–121
12. Lee SB, Haber DA (2001) Wilms tumor and the WT1 gene. *Exp Cell Res* 264:74–99
13. Maschietto M, Williams RD, Chagtai T, Popov SD, Sebire NJ, Vujanic G, Perlman E, Anderson JR, Grundy P, Dome JS, Pritchard-Jones K (2014) TP53 mutational status is a potential marker for risk stratification in Wilms tumour with diffuse anaplasia. *PLOS ONE* 9:e109924
14. Rivera MN, Haber DA (2005) Wilms' tumour: connecting tumorigenesis and organ development in the kidney. *Nat Rev Cancer* 5:699–712
15. Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N (2006) Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet* 43:705–715
16. Segers H, van den Heuvel-Eibrink MM, Williams RD, van Tinteren H, Vujanic G, Pieters R, Pritchard-Jones K, Bown N, Children's C, Leukaemia G (2013) Gain of 1q is a marker of poor prognosis in Wilms' tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. UKCCG 52:1065–1074
17. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J, Committee SNS (2002) Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 38:79–82
18. Wegert J, Ishaque N, Vardapour R, Georg C, Gu Z, Bieg M, Ziegler B, Bausenwein S, Nourkani N, Ludwig N, Keller A, Grimm K, Kneitz S, Williams RD, Chagtai T, Pritchard-Jones K, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Acha T, O'Sullivan MJ, Bode PK, Niggli F, Tytgat GA, van Tinteren H, van den Heuvel-Eibrink MM, Meese E, Vokuhl C, Leuschner I, Graf N, Eils R, Pfister SM, Kool M, Gessler M (2015) Mutations in the SIX1/2 pathway and the DROSHA/DGCR8 miRNA microprocessor complex underlie high-risk blastemal type Wilms tumors. *Cancer Cell* 27:298–311